

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 722 099**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **94 08539**

(51) Int Cl⁸ : A 61 K 31/55(A 61 K 31/55, 31:45)

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 11.07.94.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.01.96 Bulletin 96/02.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENT —
FR.**

(72) Inventeur(s) : **FERRARA SAUVEUR.**

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : **REGIMBEAU.**

(54) **NOUVEAU PRODUIT DE COMBINAISON COMPRENANT DE LA CARPIPRAMINE ET UN NEUROLEPTIQUE.**

(57) La présente invention concerne un nouveau produit de
combinaison destiné à la prévention et au traitement des
mouvements anormaux, et plus particulièrement des trem-
blements et des dyskinésies iatrogènes dans le cadre d'un
syndrome extra-pyramidal, liés à la prise de neurolepti-
ques. Le produit selon l'invention comprend la combinaison
de la carpipramine et d'un neuroleptique.

La présente invention concerne également l'utilisation de
la carpipramine et ses sels thérapeutiquement acceptables
pour la préparation d'un médicament destiné à la préven-
tion et au traitement des mouvements anormaux liés à la
prise de neuroleptiques.

FR 2 722 099 - A1

EXPRESS MAIL NO. EU807929741US
DOCKET NO. 00378.US1 (PC24976)



La présente invention concerne un nouveau produit de combinaison destiné à la prévention et au traitement des mouvements anormaux, et plus particulièrement des tremblements et des dyskinésies iatrogènes dans le cadre d'un syndrome extra-pyramidal, liés à la prise de neuroleptiques.

Les neuroleptiques sont des médicaments prescrits notamment pour les traitements des psychoses où prédominent l'excitation, les états délirants avec agitation psychomotrices et l'agressivité.

Il s'agit en particulier des neuroleptiques sélectionnés parmi les phénothiazines (notamment les chlorpromazine, thioproperazine, thiodirazine, fluphenazine (simple, decanoate ou oenanthate), periciazine, levomepromazine, pipothiazine et son ester palmitique, perphenazine enanthate, acepromazine, cyamemazine cyamemazine trifluoperazine, alimemazine), les 2-butyrophénones (notamment les pipamperone, droperidol, fluanzizone, trifluoperidol, haloperidol decanoate, penfluridol, sultopride), l'1 flopentixol, la lexapine et le pimozide.

Toutefois, ces neuroleptiques sont également connus pour produire des effets indésirables, tels que des dyskinésies, notamment des dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus), un syndrome extrapyramidal ou encore des dyskinésies tardives observées lors de cures prolongées.

Ces effets secondaires indésirables observés sont plus particulièrement des tremblements de repos parkinsonien ou iatrogène, des myoclonies et des dyskinésies.

Il est donc important d'accompagner le traitement par un neuroleptique par un traitement de ces effets secondaires.

Il a été trouvé d'une manière inattendue que l'administration de carpipramine à un patient présentant des troubles liés à un traitement par un neuroleptique, permettait d'atténuer fortement ces effets secondaires en améliorant également les symptômes négatifs du patient.

La présente invention concerne donc un nouveau produit contenant un neuroleptique et de la carpipramine comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps en thérapie.

Une telle combinaison permet de diminuer les effets secondaires liés à la prise de neuroleptiques, et donc améliorer le traitement des affections nécessitant la prise desdits neuroleptiques.

Par carpipramine, on entendra selon la présente invention toute forme pharmaceutiquement acceptable de la carpipramine, en particulier ses sels thérapeutiquement acceptables, notamment le dichlorhydrate de carpipramine monohydraté.

5 D'une manière avantageuse, le rapport pondéral neuroleptique/carpipramine est compris entre 1/3 et 1/10, de préférence entre 1/5 et 1/7.

Enfin, la présente invention concerne l'utilisation de la carpipramine et ses sels thérapeutiquement acceptables pour la préparation d'un
10 médicament destiné à la prévention et au traitement des mouvements anormaux, en particulier des tremblements et des dyskinésies iatrogènes dans le cadre d'un syndrome extra-pyramidal, liés à la prise de neuroleptiques.

Une étude a été effectuée avec pour neuroleptique l'haloperidol,
15 commercialisé sous la marque HALDOL® et de la carpipramine, commercialisée sous la marque PRAZINIL®.

ETUDE CLINIQUE

20 Une étude a été conduite en double aveugle chez 120 patients présentant les caractéristiques suivantes :

CRITÈRES D'INCLUSION

- 25 - patients des deux sexes,
- pouvant être hospitalisés pendant le premier mois d'administration de la Carpipramine,
- âgés de 18 à 65 ans,
- présentant un diagnostic de schizophrénie selon les critères diagnostiques de DSMIII-R, exception faite des formes paranoïdes,
30 - d'évolution chronique ou subchronique,
- présentant une stabilité d'un mois au plus sous traitement neuroleptique : Haldol à posologie maximale de 30mg par jour ;
- une différence de six points entre les scores des dimensions négative et
35 positive composant le PANSS ("Positive And Négative Syndrom Scale").

- score strictement inférieur à 3 aux points "hallucinations" de la PANSS ;
- les tremblements.

5 CRITERES D'EVALUATION

Réduction des symptômes extra pyramidaux : échelle de Simpson et Angus

- 10 Les tremblements sont de 8HZ et sont diminués par les mouvements volontaires chez tous les patients. Le tremblement est présent à l'écriture et au dessin (spirales).
- les échelles de score utilisé sont l'échelle de SIMPSON avec un score allant de 4 à 19 (moyenne 9) avec un score maximum à 33.
- Les évaluations sont faites à J0, J30 et J90.

15

Amélioration des symptômes négatifs :

- * PANNS amélioration de 30%
 - * AMDP5
 - * CGI
- 20 * Echelle de Chapmann (émoussement affectif)

TRAITEMENTS COMPARES

Plan expérimental

- 25 Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant après une période de pré-inclusion, deux groupes parallèles traités par PRAZINIL® ou placebo pendant trois mois.

- 30 Randomisation équilibrée par site (---verum pour ---placebo) à la fin de la période de pré-inclusion en deux groupes parallèles de patients recevant soit trois à quatre comprimés de 50 mg de PRAZINIL® matin, midi, et soir, soit trois à quatre comprimés de placebo, matin, midi et soir.

La durée de trois mois représente une période suffisante pour obtenir une amélioration sensible chez les patients répondeurs.

- 35 Après une période destinée à vérifier que le patient, traité par haldol à dose fixe soit bien stabilisé, administration en double aveugle, pendant trois mois de :

- PRAZINIL® (carpipramine), 3 à 4 comprimés de 50 mg par jour en 2 à 4 prises à doses(s) progressives (s) (150 à 200 mg)
- PLACEBO (3 à 4 comprimés par jour en 2 à 4 prises) selon les mêmes modalités que le PRAZINIL®.

5

RESULTATS

Les effets extra pyramidaux

10 Au terme des 3 mois il a été enregistré une efficacité de carpipramine, vis-à-vis des dyskinésies et des tremblements, meilleure que sous placebo.

Les résultats ont été considérés comme positifs par une baisse du score de 2 points à l'échelle de Simpson.

| | | | | | | |
|----|-----------------------|---------------|---------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 15 | Neuro-leptique | Dose/J | Compétiteur Dose/J | %Trem-blement | %Dyski-nésie | Amélioration |
| | HALDOL | 30 mg | Placebo | 60% | 30% | 30% |
| 20 | HALDOL | 30 mg | Carpipramine 200mg | 15% | 5% | 60% |

25 **Les symptômes négatifs**

Nous avons observé une évolution très nettement favorable des symptômes négatifs sous le traitement associant neuroleptiques et carpipramine nettement plus efficace que neuroleptiques et placebo.

- * ralentissement idéique,
- 30 * émoussement émotionnel majeur,
- * perte de l'initiative avec : ralentissement confinant aux attitude catatoniques,
- * isolement et perte du contact familial et social,
- * ralentissement des comportements vitaux tels que : comportement
- 35 alimentaire, comportement de défense, sexuel, etc...

Les patients retrouvent une initiative et une capacité d'autonomie qu'ils avaient perdu dans une proportion de 30% sous haldol

avec placebo et de 60% sous haldol et carpipramine soit un gain de (?) à 30% avec carpipramine.

Cela représente une resocialisation possible pour 30% de patients supplémentaires quant ils sont traités par la carpipramine associée au traitement par un neuroleptique.

REVENDECATIONS

1. Produit contenant un neuroleptique et de la carpipramin
comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou
5 étalée dans le temps en thérapie, notamment pour le traitement des
psychoses.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l
neuroleptique est sélectionné parmi les phénothiazines (notamment les
chlorpromazine, thioproperazine, thiodirazine, fluphenazine (simpl ,
10 decanoate ou oenanthate), periciazine, levomepromazine, pipothiazine et
son ester palmitique, perphenazine enanthate, aceptromazine, cyamema-
zine cyamemazine trifluoperazine, alimemazine), les 2-butyrophénones
(notamment les pipamperone, droperidol, fluanzizone, trifluperidol,
haloperidol decanoate, penfluridol, sultopride), le flopentixol, la lexapine et
15 le pimozide.

3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l
neuroleptique est de l'halopéridol.

4. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en
ce que la carpipramine est un sel pharmaceutiquement acceptable de la
20 carpipramine, notamment le dichlorhydrate de carpipramine monohy-
draté.

5. Produit selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en
ce que le rapport pondéral neuroleptique/carpipramine est compris entre
1/3 et 1/10, de préférence entre 1/5 et 1/7.

25 6. Utilisation de la carpipramine et ses sels thérapeutique-
ment acceptables pour la préparation d'un médicament destiné à la
prévention et au traitement des mouvements anormaux, en particulier des
tremblements et des dyskinésies iatrogènes dans le cadre d'un syndrome
extra-pyramidal, liés à la prise de neuroleptiques.

